

DOCKET NO.: 271529US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hisamaru HIRAI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/13848

INTERNATIONAL FILING DATE: October 29, 2003

FOR: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING  
AUTOPHOSPHORYLATION OF FLT3 AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING  
THE SAME

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that  
the applicant claims as priority:

**COUNTRY**  
Japan

**APPLICATION NO**  
2002-314670

**DAY/MONTH/YEAR**  
29 October 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the  
International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/13848. Receipt of the certified  
copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been  
acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

27 APR 2005 29.10.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

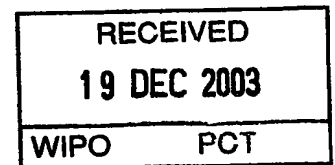
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年10月29日

出願番号  
Application Number: 特願2002-314670  
[ST. 10/C]: [JP2002-314670]

出願人  
Applicant(s): 麒麟麦酒株式会社

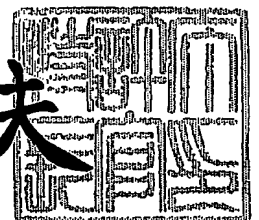


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 13860901

【提出日】 平成14年10月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/00

【発明の名称】 F 1 t 3 自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体および  
キナゾリン誘導体並びにそれらを含む医薬組成物

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探  
索研究所内

【氏名】 三 輪 篤 史

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探  
索研究所内

【氏名】 吉 野 哲 也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 7 丁目 3 番 1 号 東京大学医学部附属  
病院内

【氏名】 平 井 久 丸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 7 丁目 3 番 1 号 東京大学医学部附属  
病院内

【氏名】 黒 川 峰 夫

【特許出願人】

【識別番号】 000253503

【住所又は居所】 東京都中央区新川二丁目 1 0 番 1 号

【氏名又は名称】 麒麟麦酒株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100075812

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉 武 賢 次

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094640

【弁理士】

【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

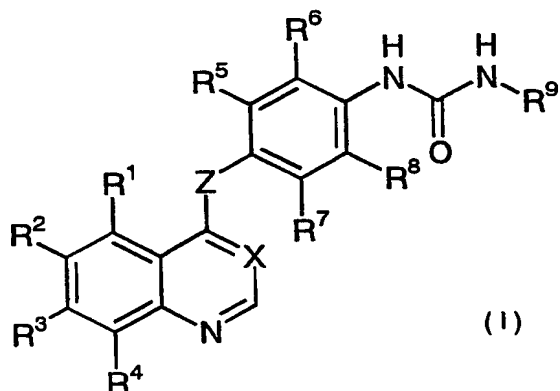
【発明の名称】 F1t3自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキノリン誘導体並びにそれらを含む医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】

FMS様チロシンキナーゼ3 (F1t3) の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物。

【化1】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R1、R2、およびR3は、同一または異なっていてもよく、  
水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C1-6アルキル基、

C2-6アルケニル基、

C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、または

C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が表すことがあるC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、およびC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、-(C=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4 アルキル基を表すか、あるいはR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>-6 アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、このC<sub>1</sub>-6 アルキル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらのC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、およびC<sub>2</sub>-6 アルキニル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC<sub>1</sub>-6 アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) によって置換されていてもよく、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>-6 アルキル基により置換されていてもよく、このC<sub>1</sub>-6 アルキル基は更に水酸基またはC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基により置換されていてもよく、

R<sup>4</sup>は水素原子を表し、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>はすべて水素原子を表すか、あるいはR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、C<sub>1</sub>－4アルキル基、C<sub>1</sub>－4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R<sup>9</sup>は、飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよいi－プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt－ブチル基；C<sub>1</sub>－4アルコキシ基；および－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>（R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>－4アルキル基を表すか、あるいはR<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す）からなる群から選択される置換基により置換されたC<sub>1</sub>－4アルキル基、または1～3個のC<sub>1</sub>－4アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。）

#### 【請求項2】

F1t3の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、造血器悪性腫瘍である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項3】

造血器悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群である、請求項2に記載の医薬組成物。

#### 【請求項4】

F1t3の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患である、請求項1に記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

XがCHを表し、ZがOを表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

R<sup>1</sup>が水素原子を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、同一または異なっているとしてもよく、置換されていてもよいC<sub>1</sub>－6アルコキシ基を表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

$R^1$  が水素原子を表し、 $R^2$  および  $R^3$  が、同一または異なっているとしてもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{12}$  ( $p$  は 0～6 の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されているとしてもよく、 $R^{12}$  は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されているとしてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基を表すか、あるいは  $R^{13}$  と  $R^{14}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の 1 または 2 の水素原子は、 $C_{1-6}$  アルキル基または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、この  $C_{1-6}$  アルキル基は更に水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよい)、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、これらの  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、および  $C_{2-6}$  アルキニル基は更に水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、この炭素環式基または複素環式基が 2 つの  $C_{1-6}$  アルキル基により置換されている場合にはこの 2 つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成しているとしてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の 5～7 員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) を表す、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  はすべて水素原子を表すか； $R^6$  がフッ素原子を表し、 $R^5$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  が水素原子を表すか； $R^5$  がハロゲン原子、 $C$



1-4 アルキル基、C<sub>1</sub>-4 アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>が水素原子を表すか；あるいはR<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>がハロゲン原子、C<sub>1</sub>-4 アルキル基、C<sub>1</sub>-4 アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>が水素原子を表す、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

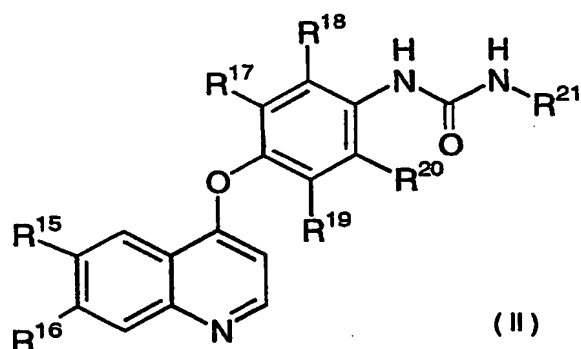
### 【請求項9】

R<sub>9</sub>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R<sup>51</sup> (sは1~4の整数を表し、R<sup>51</sup>は飽和の3~7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよいi-プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基；C<sub>1</sub>-4 アルコキシ基；または-NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup> (R<sup>52</sup>およびR<sup>53</sup>は、同一または異なっていてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4 アルキル基を表すか、あるいはR<sup>52</sup>とR<sup>53</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1~3個のC<sub>1</sub>-4 アルキル基により置換されていてもよい飽和の5~7員炭素環式基を表す、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

### 【請求項10】

式(I)の化合物が式(II)で表される、請求項1に記載の医薬組成物。

### 【化2】



(上記式中、

R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、同一または異なっていてもよく、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup> (rは0~6の整数を表し、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-はC<sub>1</sub>-6 アルキル基、

水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 $R^{22}$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{23}R^{24}$  ( $R^{23}$ および $R^{24}$ は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基を表すか、あるいは $R^{23}$ と $R^{24}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 $C_{1-6}$ アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この $C_{1-6}$ アルキル基は更に水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、および $C_{2-6}$ アルキニル基は更に水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの $C_{1-6}$ アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) を表す) を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ はすべて水素原子を表すか、あるいは $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

$R^{21}$ は $-(CH_2)_t-R^{61}$  ( $t$ は1~4の整数を表し、 $R^{61}$ は飽和の3~7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい*i*-プロピル基；水酸基により置換されていてもよい*t*-ブチル基； $C_{1-4}$ アルコキシ基；または-

NR 6 2 R 6 3 (R 6 2 および R 6 3 は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されているとしてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル基を表すか、あるいは R 6 2 と R 6 3 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す) を表す)、または 1 ~ 3 個の C<sub>1</sub> - 4 アルキル基により置換されているとしてもよい飽和の 5 ~ 7 員炭素環式基を表す。)

【請求項 11】

R 1 5 および R 1 6 が -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - H (r は 1 ~ 4 の整数を表し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 部分は非置換である) を表すか、あるいは R 1 5 および R 1 6 のいずれか一つが -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - H (r は 1 ~ 4 の整数を表し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 部分は非置換である) を表し、他方が -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - R<sup>2 2</sup> (r は 1 ~ 4 の整数を表し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 部分は非置換であり、R<sup>2 2</sup> は置換されているとしてもよいアミノ基または置換されているとしてもよい飽和 3 ~ 8 員複素環式基を表す) を表し、

R 1 7、R 1 8、R 1 9、および R 2 0 はすべて水素原子を表すか、あるいは R 1 7、R 1 8、R 1 9、および R 2 0 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R 2 1 が、- (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - R<sup>6 1</sup> (t は 1 ~ 4 の整数を表し、R<sup>6 1</sup> は飽和の 5 ~ 7 員炭素環式基; i - プロピル基; 水酸基により置換されているとしてもよい t - ブチル基; C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基; または -NR 6 2 R 6 3 (R 6 2 および R 6 3 は、同一または異なっているとしてもよく、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基を表す) を表す)、または 1 ~ 3 個の C<sub>1</sub> - 4 アルキル基により置換されているとしてもよい 5 ~ 7 員炭素環式基を表す、

請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R 1 5 および R 1 6 が -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - H (r は 1 ~ 4 の整数を表し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 部分は非置換である) を表すか、あるいは R 1 5 および R 1 6 のいずれか一つが -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - H (r は 1 ~ 4 の整数を表し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - 部分は非置換である) を表し、他方が -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - R<sup>2 2</sup> (r は

1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 $R^{22}$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3～8員複素環式基を表す)を表し、

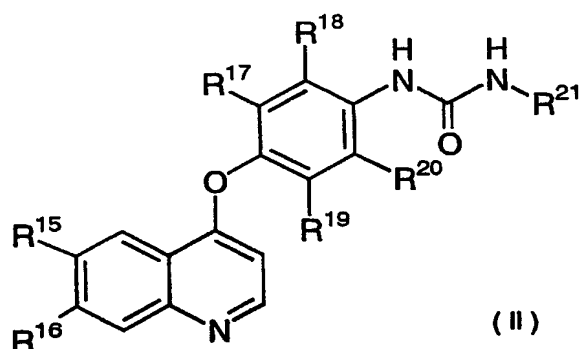
$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ はすべて水素原子を表すか； $R^{18}$ がフッ素原子を表し、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ が水素原子を表すか； $R^{17}$ がハロゲン原子、 $C_1-4$ アルキル基、または $C_1-4$ アルコキシ基を表し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ が水素原子を表すか；あるいは $R^{17}$ および $R^{19}$ がハロゲン原子、 $C_1-4$ アルキル基、または $C_1-4$ アルコキシ基を表し、 $R^{18}$ および $R^{20}$ が水素原子を表し、

$R^{21}$ が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$  ( $t$ は2または3の整数を表し、 $R^{61}$ は飽和の5～7員炭素環式基または $t$ -ブチル基を表す)、または1～3個の $C_1-4$ アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す、請求項10に記載の医薬組成物。

### 【請求項13】

式(I I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。

### 【化3】



(上記式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、および $R^{21}$ は請求項10において定義された内容と同義である。)

### 【請求項14】

請求項13に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の背景】****発明の分野**

本発明は、F l t 3 の自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、本発明は、急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群のような造血器悪性腫瘍や、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患の治療に有用なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

**【0002】****背景技術**

細胞の増殖・分化を制御する機構のひとつとして、細胞内シグナル伝達系を挙げることができる。一般に増殖因子が細胞膜表面の受容体に結合することで細胞内シグナル伝達系が活性化されることが知られている。受容体型チロシンキナーゼは、このような細胞内シグナル伝達の開始点のひとつで、細胞質内にチロシンキナーゼ領域を持つ。FMS様チロシンキナーゼ3 (FMS-like tyrosine kinase 3、以下「F l t 3」という) は、K I T、FMSおよびPDGF受容体などと共に受容体型チロシンキナーゼのクラスIIIに属するタンパク質のひとつで、造血系に関与していると考えられている。

**【0003】**

F l t 3 の自己リン酸化を阻害する低分子化合物は、E.Weisberg et al., Cancer Cell, 2002, 1, 433 (非特許文献1)、熊谷ら、日本癌学会 (60回) Abst. 611(2001.9) (非特許文献2)、Mark Levis et al., Blood, 2002, 99, 3885 (非特許文献3)、Mark Levis et al., Blood, 2001, 98, 885 (非特許文献4)、K-F. Tse et al., Leukemia, 2001, 15, 1001 (非特許文献5)、およびLouis e M. Kelly et al., Cancer Cell, 2002, 1, 421 (非特許文献6) において報告されている。

**【0004】****【非特許文献1】**

E.Weisberg et al., Cancer Cell, 2002, 1, 433

【非特許文献 2】

熊谷ら、日本癌学会 (60回) Abst. 611(2001.9)

【非特許文献 3】

Mark Levis et al., Blood, 2002, 99, 3885

【非特許文献 4】

Mark Levis et al., Blood, 2001, 98, 885

【非特許文献 5】

K-F. Tse et al., Leulemia, 2001, 15, 1001

【非特許文献 6】

Louise M. Kelly et al., Cancer Cell, 2002, 1, 421

【0005】

【発明の概要】

本発明者等は今般、ある種のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が F1t3 自己リン酸化阻害作用を有することを見出した。本発明者等はまた、ある種のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体がある種の F1t-3 発現細胞に対して増殖抑制効果を有することを見出した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

【0006】

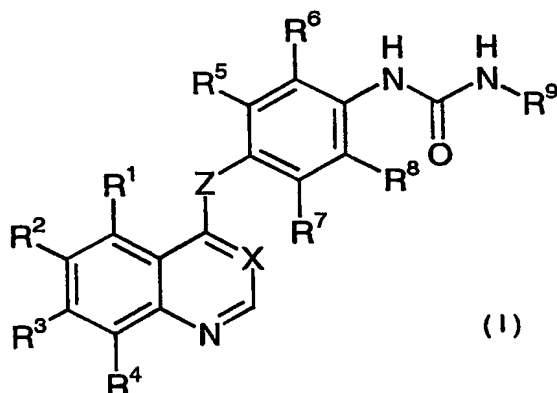
本発明は、F1t3 の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に有効な化合物および医薬の提供をその目的とする。

【0007】

本発明によれば、FMS 様チロシンキナーゼ 3 (F1t3) の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。

【0008】

## 【化4】



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、同一または異なってもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C<sub>1</sub>–6アルキル基、

C<sub>2</sub>–6アルケニル基、

C<sub>2</sub>–6アルキニル基、または

C<sub>1</sub>–6アルコキシ基を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が表すことがあるC<sub>1</sub>–6アルキル基、C<sub>2</sub>–6アルケニル基、C<sub>2</sub>–6アルキニル基、およびC<sub>1</sub>–6アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>–6アルコキシ基、C<sub>1</sub>–6アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C<sub>1</sub>–6アルコキシカルボニル基、–(C=O)–NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>–4アルキル基を表すか、あるいはR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環

式基を表す)、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>-6アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、このC<sub>1</sub>-6アルキル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらのC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、およびC<sub>2</sub>-6アルキニル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC<sub>1</sub>-6アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)によって置換されていてもよく、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>-6アルキル基により置換されていてもよく、このC<sub>1</sub>-6アルキル基は更に水酸基またはC<sub>1</sub>-6アルコキシ基により置換されていてもよく、

R<sup>4</sup>は水素原子を表し、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>はすべて水素原子を表すか、あるいはR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、C<sub>1</sub>-4アルキル基、C<sub>1</sub>-4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R<sup>9</sup>は、飽和の3~7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよいi-プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基；C<sub>1</sub>-4アルコキシ基；および-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基を表すか、あるいはR<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和

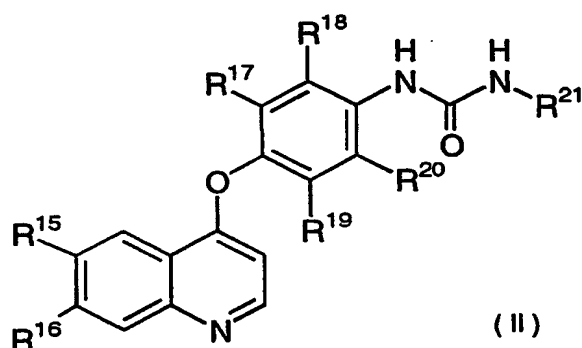


の5または6員の複素環式基を表す) からなる群から選択される置換基により置換されたC<sub>1</sub>—4アルキル基、または1～3個のC<sub>1</sub>—4アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。)

本発明によればまた、式 (II) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0009】

【化5】



(上記式中、

R<sub>15</sub> および R<sub>16</sub> は、同一または異なってもよく、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—R<sub>22</sub> (r は 0～6 の整数を表し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—は C<sub>1</sub>—6 アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、R<sub>22</sub> は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6 アルキルカルボニル基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシカルボニル基、—(C=O)—NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub> (R<sub>23</sub> および R<sub>24</sub> は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C<sub>1</sub>—4 アルキル基を表すか、あるいは R<sub>23</sub> と R<sub>24</sub> はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>—6 アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C<sub>1</sub>—6 アルキル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原

子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの  $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、および  $C_2-6$  アルキニル基は更に水酸基、 $C_1-6$  アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が 2 つの  $C_1-6$  アルキル基により置換されている場合にはこの 2 つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の 5～7 員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) を表す) を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および  $R^{20}$  はすべて水素原子を表すか、あるいは  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および  $R^{20}$  のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 $C_1-4$  アルキル基、 $C_1-4$  アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

$R^{21}$  は  $-(CH_2)_t-R^{61}$  ( $t$  は 1～4 の整数を表し、 $R^{61}$  は飽和の 3～7 員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい  $i$ -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい  $t$ -ブチル基； $C_1-4$  アルコキシ基；または  $-NR^{62}R^{63}$  ( $R^{62}$  および  $R^{63}$  は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい  $C_1-4$  アルキル基を表すか、あるいは  $R^{62}$  と  $R^{63}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒に飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す) を表す)、または 1～3 個の  $C_1-4$  アルキル基により置換されていてもよい飽和の 5～7 員炭素環式基を表す。)

## 【0010】

### 【発明の具体的説明】

#### 化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、および「アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、およびアルキニル基を意味する。

## 【0011】

C<sub>1</sub>-6 アルキルは、好ましくは、C<sub>1</sub>-4 アルキルである。

【0012】

C<sub>1</sub>-6 アルコキシは、好ましくは、C<sub>1</sub>-4 アルコキシである。

【0013】

C<sub>2</sub>-6 アルケニルは、好ましくは、C<sub>2</sub>-4 アルケニルである。

【0014】

C<sub>2</sub>-6 アルキニルは、好ましくは、C<sub>2</sub>-4 アルキニルである。

【0015】

C<sub>1</sub>-6 アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0016】

C<sub>1</sub>-6 アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

【0017】

C<sub>2</sub>-6 アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0018】

C<sub>2</sub>-6 アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0019】

本明細書において「により置換されていてよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっていてよい）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

【0020】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

#### 【0021】

飽和または不飽和の3～8員炭素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員炭素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

#### 【0022】

飽和または不飽和の3～8員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子である複素環であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員複素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員複素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1, 2, 3-トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、およびアゼパニルが挙げられる。

#### 【0023】

飽和または不飽和の炭素環式基および複素環式基は、他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基、好ましくは飽和または不飽和の9～12員の二環性炭素環式基または複素環式基、を形成していてもよい。このような二環式基としては、ナフチル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 4-ベンゾオキサニル、インダニル、インドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびフタルイミドが挙げられる。

#### 【0024】

炭素環式基または複素環式基が2つのC<sub>1</sub>～6アルキル基により置換されてい

る場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、C<sub>1</sub>—3アルキレン鎖、を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基としては、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

#### 【0025】

R<sup>1</sup>は、好ましくは、水素原子を表す。

#### 【0026】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は好ましくは水素原子以外の基を表し、より好ましくは、同一または異なっているとしてもよく、置換されているとしてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基を表す。

#### 【0027】

より好ましくは、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、かつR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の両方が非置換C<sub>1</sub>—6アルコキシ基を表すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のいずれか一つが置換されたC<sub>1</sub>—6アルコキシ基を表し、他方が非置換C<sub>1</sub>—6アルコキシ基を表す。

#### 【0028】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、好ましくは、同一または異なっているとしてもよく、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—R<sup>12</sup> (pは0～6の整数を表し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—はC<sub>1</sub>—6アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されているとしてもよく、R<sup>12</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6アルキルカルボニル基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル基、—(C=O)—NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> (R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されているとしてもよいC<sub>1</sub>—4アルキル基を表すか、あるいはR<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、C<sub>1</sub>—6アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、このC<sub>1</sub>—6アルキル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよい)、または飽和または不飽和の3～

8員炭素環式基または複素環式基（この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、C<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、C<sub>2</sub>—6アルキニル基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらのC<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、およびC<sub>2</sub>—6アルキニル基は更に水酸基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC<sub>1</sub>—6アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい）を表す。p=0のとき、—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—は結合を表す。pは好ましくは1～4の整数を表す。

**【0029】**

より好ましくは、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、かつR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の両方が—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Hを表すか、あるいはR<sup>1</sup>が水素原子を表し、かつR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のいずれか一つが—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Hを表し、他方が—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—R<sup>12</sup>（R<sup>12</sup>は水素原子以外の基を表す）を表す。

**【0030】**

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、好ましくは、すべて水素原子を表すか、あるいは、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表す。

**【0031】**

より好ましくは、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>はすべて水素原子を表すか；R<sup>6</sup>がフッ素原子を表し、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>が水素原子を表すか；R<sup>5</sup>がハロゲン原子、C<sub>1</sub>—4アルキル基、C<sub>1</sub>—4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—4アルキル基、またはC<sub>1</sub>—4アルコキシ基）を表し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>が水素原子を表すか；あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>がハロゲン原子、C<sub>1</sub>—4アルキル基、C<sub>1</sub>—4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—4アルキル基、ま

たはC<sub>1</sub>—4アルコキシ基)を表し、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子を表す。

### 【0032】

R<sup>9</sup>は、好ましくは、—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—R<sup>51</sup> (sは1~4の整数を表し、R<sup>51</sup>は飽和の3~7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよいi-プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基；C<sub>1</sub>—4アルコキシ基；または—NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup> (R<sup>52</sup>およびR<sup>53</sup>は、同一または異なっているもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルキル基を表すか、あるいはR<sup>52</sup>とR<sup>53</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1~3個のC<sub>1</sub>—4アルキル基により置換されていてもよい飽和の5~7員炭素環式基を表す。

### 【0033】

R<sup>9</sup>は、より好ましくは、—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—R<sup>51</sup> (sは1~4の整数を表し、R<sup>51</sup>は飽和の5~7員炭素環式基；i-プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基；C<sub>1</sub>—4アルコキシ基；または—NR<sup>52</sup>R<sup>53</sup> (R<sup>52</sup>およびR<sup>53</sup>は、同一または異なっているもよく、C<sub>1</sub>—4アルキル基を表す)を表す)、または1~3個のC<sub>1</sub>—4アルキル基により置換されていてもよい5~7員炭素環式基を表し、最も好ましくは、—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—R<sup>51</sup> (sは2または3の整数を表し、R<sup>51</sup>は飽和の5~7員炭素環式基またはt-ブチル基を表す)、または1~3個のC<sub>1</sub>—4アルキル基により置換されていてもよい5~7員炭素環式基を表す。

### 【0034】

式(I)の化合物は、好ましくは、式(II)を表す。

### 【0035】

式(II)において、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は好ましくは、両方が—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—Hを表すか、あるいはR<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>のいずれか一つが—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—Hを表し、他方が—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—R<sup>22</sup> (R<sup>22</sup>は水素原子以外の基を表し、好ましくは、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3~8員複素環式基を表す)を表す。r=0のとき、—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—は結合を表す。—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—は好ましくは非置換である。rは好ましく

は1～4の整数を表す。

【0036】

R17、R18、R19、およびR20は好ましくはすべて水素原子を表すか；R18がフッ素原子を表し、R17、R19、およびR20が水素原子を表すか；R17がハロゲン原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基）を表し、R18、R19、およびR20が水素原子を表すか；あるいはR17およびR19がハロゲン原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、C1-4アルキル基、またはC1-4アルコキシ基）を表し、R18およびR20が水素原子を表す。

【0037】

R21は、好ましくは、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ （tは1～4の整数を表し、R61は飽和の5～7員炭素環式基；i-プロピル基；水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基；C1-4アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$ （R62およびR63は、同一または異なっているとしてもよく、C1-4アルキル基を表す）を表す）、または1～3個のC1-4アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す。

【0038】

R21は、より好ましくは、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ （tは2または3の整数を表し、R61は飽和の5～7員炭素環式基またはt-ブチル基を表す）、または1～3個のC1-4アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す。

【0039】

式(II)の化合物の好ましい例としては、

R15およびR16が $-O-(CH_2)_r-H$ （rは1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である）を表すか、あるいはR15およびR16のいずれかが $-O-(CH_2)_r-H$ （rは1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である）を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$ （rは



1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 $R^{22}$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3～8員複素環式基を表す)を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ はすべて水素原子を表すか、あるいは $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

$R^{21}$ が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$  ( $t$ は1～4の整数を表し、 $R^{61}$ は飽和の5～7員炭素環式基； $i$ -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい $t$ -ブチル基； $C_{1-4}$ アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$  ( $R^{62}$ および $R^{63}$ は、同一または異なっているとしてもよく、 $C_{1-4}$ アルキル基を表す)を表す)、または1～3個の $C_{1-4}$ アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す化合物が挙げられる。

#### 【0040】

式(I I)の化合物のより好ましい例としては、

$R^{15}$ および $R^{16}$ が $-O-(CH_2)_r-H$  ( $r$ は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である)を表すか、あるいは $R^{15}$ および $R^{16}$ のいずれか一つが $-O-(CH_2)_r-H$  ( $r$ は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である)を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$  ( $r$ は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 $R^{22}$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3～8員複素環式基を表す)を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ はすべて水素原子を表すか； $R^{18}$ がフッ素原子を表し、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ が水素原子を表すか； $R^{17}$ がハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、または $C_{1-4}$ アルコキシ基を表し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ が水素原子を表すか；あるいは $R^{17}$ および $R^{19}$ がハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、または $C_{1-4}$ アルコキシ基を表し、 $R^{18}$ および $R^{20}$ が水素原子を表し、

$R^{21}$ が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$  ( $t$ は2または3の整数を表し、 $R^{61}$ は

飽和の5～7員炭素環式基またはt-ブチル基を表す)、または1～3個のC<sub>1</sub>～4アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す化合物が挙げられる。

#### 【0041】

式(I)の化合物の好ましい例としては、実施例に記載される化合物1～77が挙げられる。

#### 【0042】

式(I)の化合物および式(II)の化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属に塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、および、グリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

#### 【0043】

式(I)の化合物および式(II)の化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物(例えば、エタノール和物)およびエーテル和物が挙げられる。

#### 【0044】

##### 化合物の製造

式(I)の化合物および式(II)の化合物は、例えば、スキーム1乃至スキーム11にしたがって製造できる。本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。なお、スキーム中のR<sup>1</sup>～R<sup>9</sup>は式(I)において定義された内容と同義である。

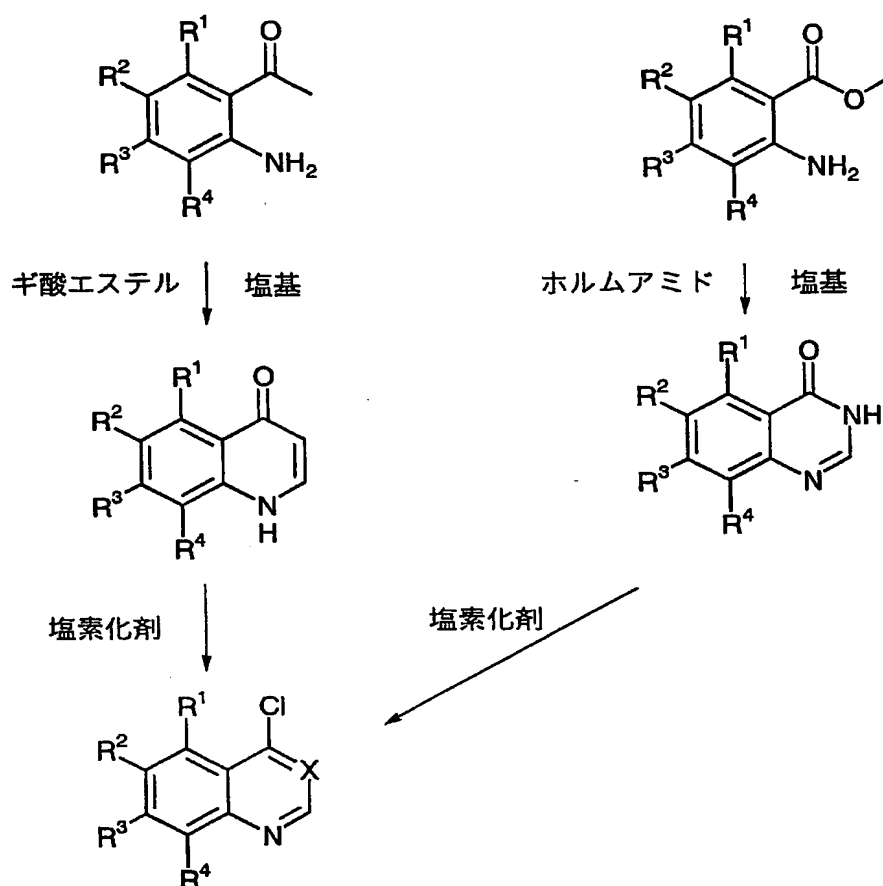
#### 【0045】

4-クロロキノリン誘導体はスキーム1に従って製造できる。

【0046】

【化6】

スキーム1



4-クロロキノリン誘導体の製造に当たっては、例えば、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) および WO 98/47873 等に記載される慣用的手段によって合成することができる。2-アミノアセトフェノン誘導体を適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中においてギ酸エステル（例えば、ギ酸エチルエステル）と塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キノロン誘導体を得られる。キノロン誘導体を塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキノリン誘導体を得られる。

【0047】

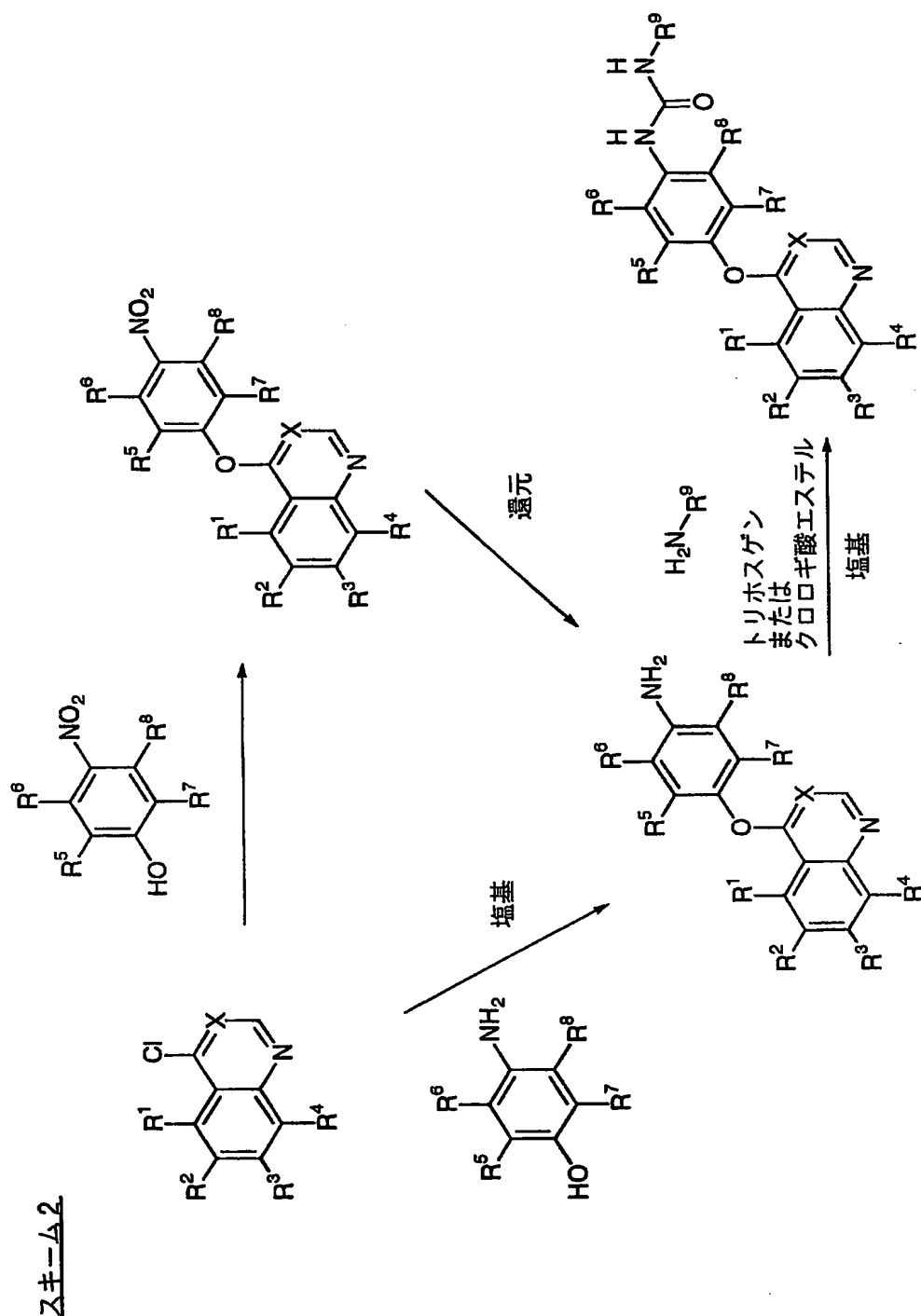
また、4-クロロキナゾリン誘導体は、例えば以下のように得ることができる。2-アミノ安息香酸エステル誘導体を適当な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドとメタノールの混合溶媒）中においてホルムアミドと塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キナゾロン誘導体を得られる。キナゾロン誘導体を塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキナゾリン誘導体を得られる。

【0048】

キノリン環またはキナゾリン環を有するウレア誘導体は例えばスキーム2に従って合成できる。

【0049】

【化7】



すなわち、適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体に対し 4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾ

リン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。

#### 【0050】

あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水酸化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラエチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。

#### 【0051】

得られた4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロギ酸エステルを添加し、適当なアルキルアミンを作用させることにより、キノリンあるいはキナゾリンを有すウレア誘導体を得ることができる。

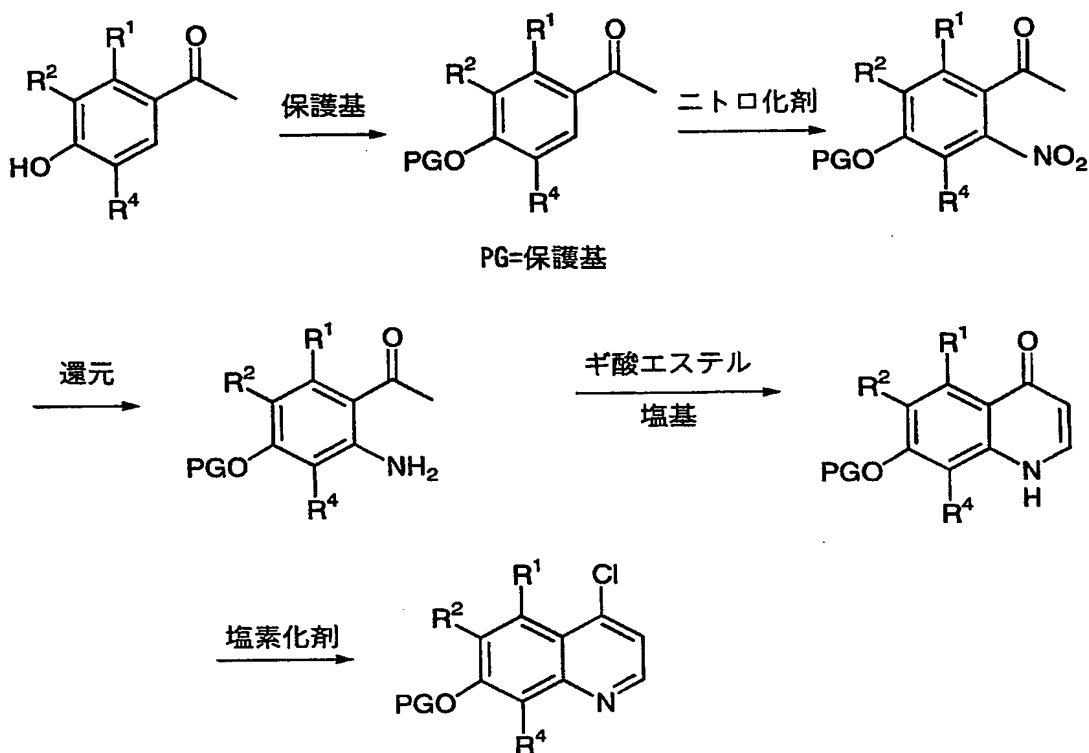
#### 【0052】

キノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム3に従って製造できる。

#### 【0053】

## 【化8】

## スキーム3



市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様にして行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させてキノロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより4-クロロキノリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

## 【0054】

キノリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体の代わりに3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用いることにより、キノリン環の7位の場合と同様に製造できる。

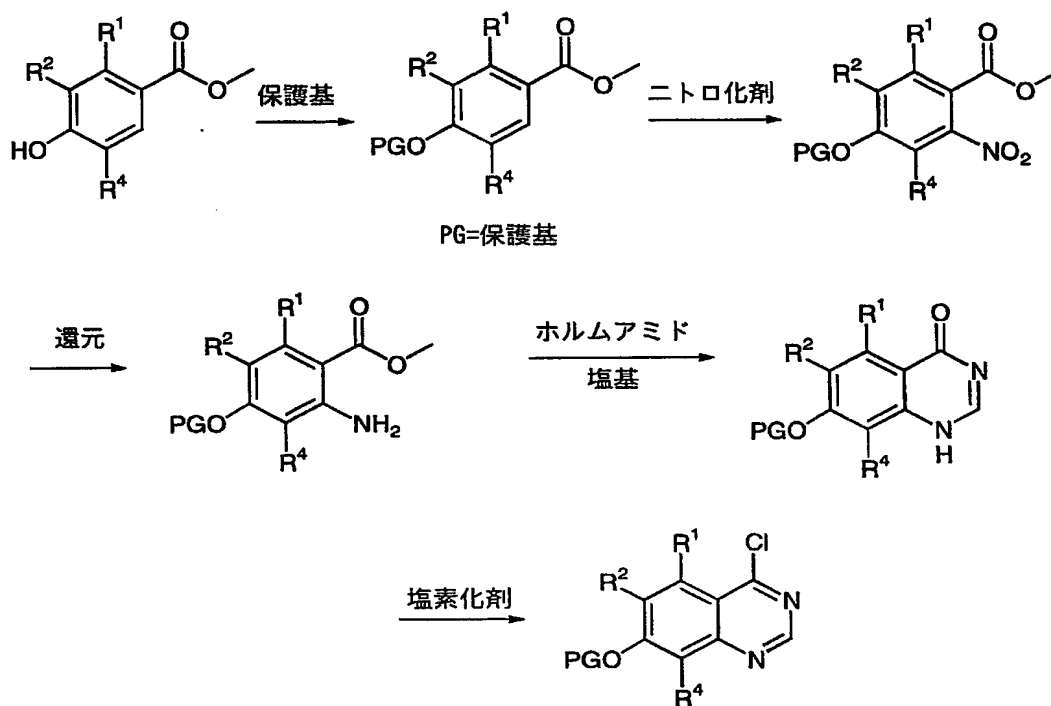
【0055】

キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム4に従って製造できる。

【0056】

【化9】

スキーム4



市販の4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の水酸基を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様にして行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ホルムアミドを作用させてキナゾロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。



## 【0057】

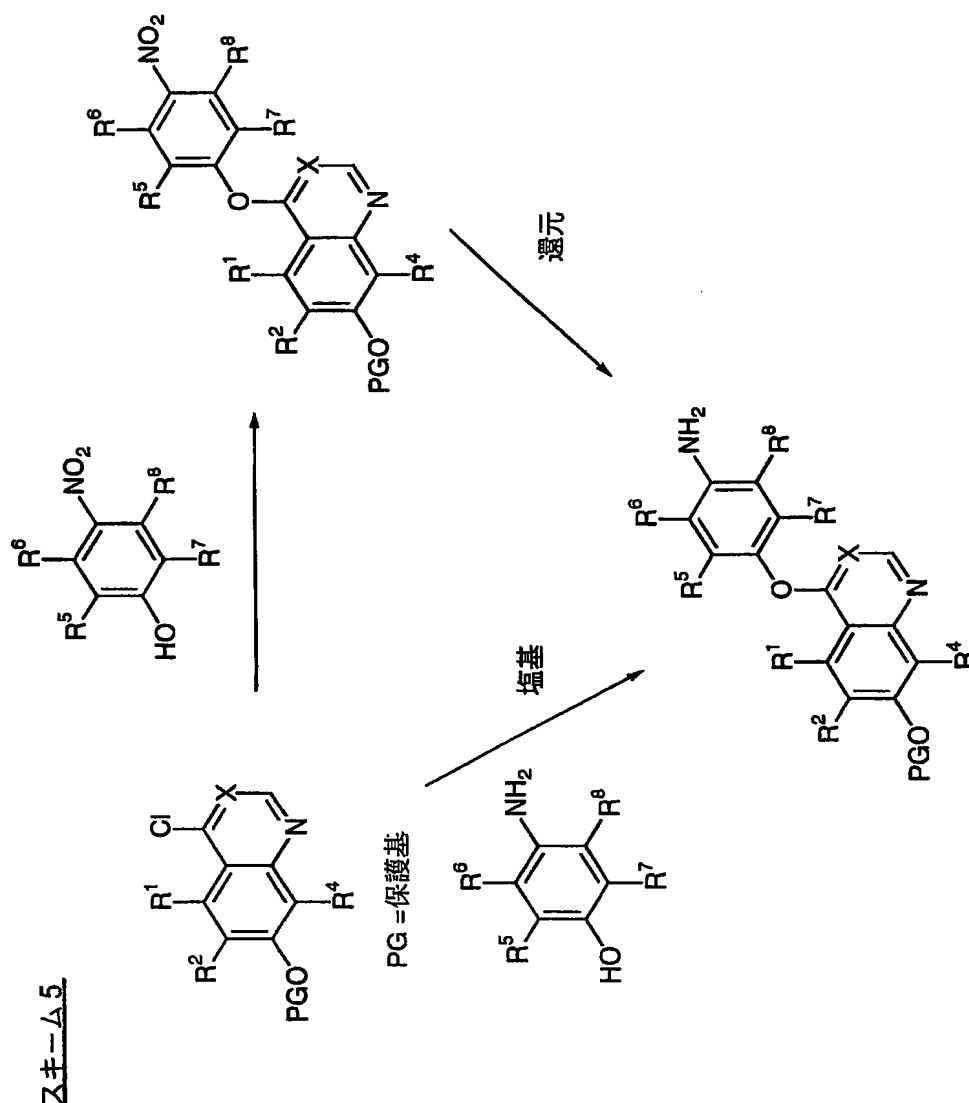
キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の代わりに3'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用いることにより、キナゾリン環の7位の場合と同様に製造できる。

## 【0058】

キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するアニリン誘導体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。

## 【0059】

## 【化10】



すなわち、スキーム3もしくはスキーム4で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体と反応させ、4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。あるいは

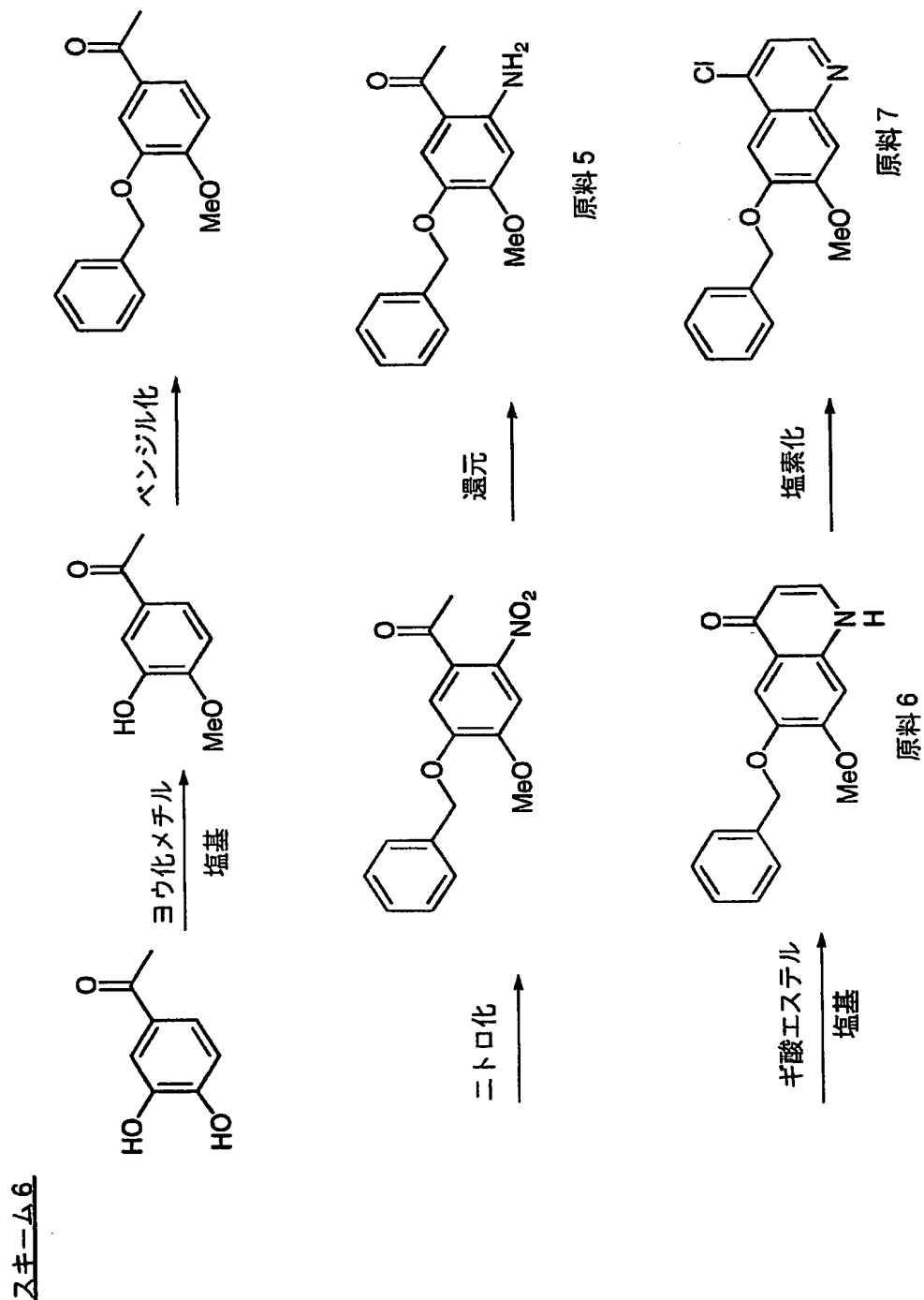
また、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。なお、スキーム5にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。

#### 【0060】

出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体は、例えば、スキーム6に従って合成することができる（詳細は、製造例参照のこと）。

#### 【0061】

## 【化11】

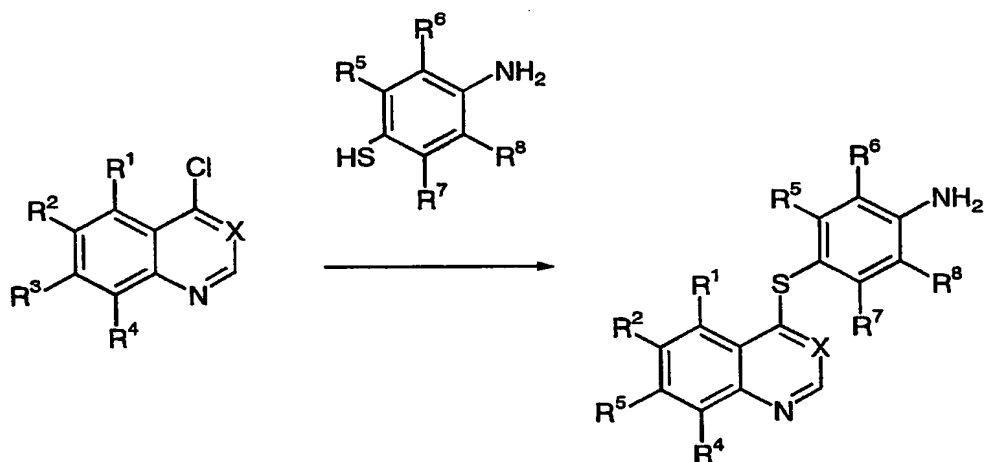


4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリニルスルファニル）アニリン誘導体（式（I）においてZ=Sである化合物）は、スキーム7に従って製造できる。

【0062】

【化12】

スキーム7



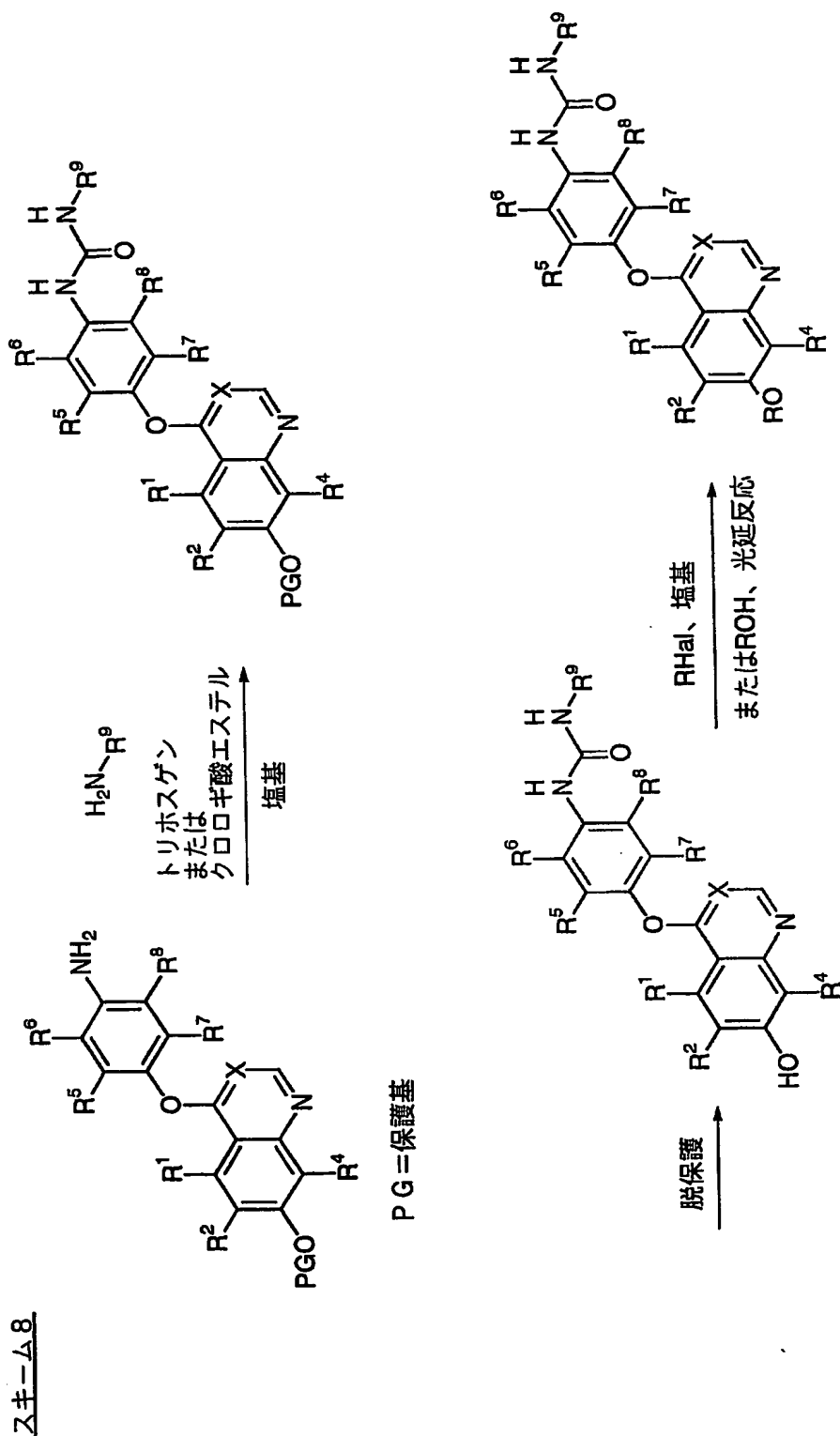
適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アミノチオフェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作作用させると4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリルスルファニル）アニリン誘導体が得られる。この誘導体からスキーム2に従って、キノリン環またはキナゾリン環の4位に硫黄原子を有するウレア誘導体を製造することができる。

【0063】

キノリン環またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘導体は、例えば、スキーム8に従って合成できる。

【0064】

【化13】



すなわち、スキーム 5 で得られた 4- (アミノフェノキシ) キノリン誘導体あ

るいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロギ酸エステルを添加し、適当なアルキルアミンを作用させることにより、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたウレア誘導体を得ることができる。このウレア誘導体の水酸基を適当な条件で脱保護し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。例えば、保護基がベンジル基の場合には、例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下で反応させる。次に、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキル（RHa1）を作用させるか、あるいは、光延反応を用いて、アルキルアルコール（ROH）を作用させる）でアルキル化反応を実施することにより、キノリンあるいはキナゾリンの7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を得ることができる。キノリン環またはキナゾリン環の6位に特定の置換基を有するウレア誘導体についても、7位と同様にして得ることができる。

#### 【0065】

あるいはまた、キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体は、例えば、以下のように合成できる。6, 7-ジメトキシ-4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当なルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、加熱還流することにより、キノリンあるいはキナゾリンの6位あるいは7位が水酸基であるキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。この誘導体の水酸基を適当な条件で保護し、分離精製することにより、6位あるいは7位が保護された4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。水酸基は、例えば、ベンジル基により保護することができ、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ベンジルクロリドを作用させることによりベンジル基を導入できる。得られた誘導体は、スキーム5に記載の方法と

同様にして、4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に誘導することができる。この誘導体からスキーム8と同様にして、キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を製造することができる(具体例は、スキーム11参照のこと)。

#### 【0066】

キノリン環またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘導体は WO00/43366 に記載の方法を参照して合成することもできる。

#### 【0067】

##### 医薬用途／医薬組成物

Flt3 は、脳、胎盤、肝臓および造血幹細胞において強く発現していることが報告されている (Shibuya et al., *Oncogene*, 5: 519-524, 1990; O. Rosnet et al., *Genomics*, 9: 380-385, 1991; O. Rosnet et al., *Oncogene*, 6: 1641-1650, 1991; O. Rosnet et al., *Oncogene*, 6: 1641-1650, 1991; W. Matthews et al., *Cell*, 65: 1143-1152, 1991)。

#### 【0068】

ノックアウトマウスを用いた遺伝子の解析によれば、F1t3 遺伝子の破壊によりリンパ球前駆細胞に障害をきたすことが明らかになった。また、KIT 遺伝子を同時に破壊すると汎血球減少を伴う重篤な造血障害が起こることも報告された (K. Mackarechtschian, *Immunity*, 3: 147-161, 1995)。

#### 【0069】

また、FLT3 リガンドのノックアウトマウスでは、骨髓中の白血球細胞、骨髓前駆細胞およびBリンパ球前駆細胞の減少、脾臓中のナチュラルキラー細胞の欠損、および脾臓、胸腺、リンパ節中の樹状細胞の減少が認められている (H. J. McKenna et al., *BLOOD*, 95: 3489-3497, 2000)。

#### 【0070】

更に、慢性骨髄性白血病 (CML) において、慢性期に比較して急性転換後に F1t3 の発現が増加する症例が報告されている (Iwai, T. et al., *Leukemia*, 11: 1992-1993, 1997)。以上のように、F1t3 に異常が起こりシグナル伝達系が亢進すると、造血細胞の増殖・分化が過剰となり細胞の腫瘍化、免疫異常



などが引き起こされると考えられる。

#### 【0071】

最近、急性骨髄性白血病 (AML) 患者に F1t3 の体細胞変異が発見された (M. Nakao et al., Leukemia, 10: 1911-1918. 1996)。この変異は、F1t3 の傍膜貫通部にあたる exon 11/12 の一定の領域内で 10～数 10bp 程度の短い塩基配列が反復 (internal tandem duplication: ITD) を起こすもので、AML 患者の約 20%、骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の約 5% に見られた (S. Yokota et al., Leukemia, 11: 1605-1609, 1997)。また、F1t3 遺伝子の変異 (FLT3-ITD) は、AML の予後不良因子であることや (H. Kiyoi et al., Blood, 93: 3074-3080, 1999)、再発 AML で初診時と再発時の遺伝子解析を行なうとより再発時に陽性となり、異常になる頻度が高い傾向が見られた。また、FLT3-ITD 陽性症例では再発後の生存期間が短いことも明らかになった (Y. Nakano et al., Br. J. Haematol., 104: 659-664. 1999)。

#### 【0072】

このように、F1t3 を経由したシグナル伝達系の異常は、造血細胞の増殖・分化の異常や免疫異常に関連している。従って、F1t3 の自己リン酸化を阻害することにより、F1t3 を経由したシグナル伝達系の異常、特に、F1t3 を経由したシグナル伝達系の亢進、により引き起こされる疾患を治療および予防することができる。

#### 【0073】

式 (I) の化合物は、F1t3 自己リン酸化を阻害した (薬理試験例 1 参照)。式 (I) の化合物はまた、ヒト白血病細胞株である MV4-11 の増殖をインビトロにおいて実際に抑制した (薬理試験例 2)。

#### 【0074】

従って、式 (I) の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物は、F1t3 の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に有効である。

#### 【0075】

F1t3 の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患としては

、造血器悪性腫瘍（例えば、急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群）や、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患が挙げられる。

#### 【0076】

本発明による医薬組成物の好ましい態様としては、造血器悪性腫瘍（より好ましくは、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群）の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式（I I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が挙げられる。

#### 【0077】

本発明によれば、式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与する工程を含んでなる、F 1 t 3 の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法が提供される。

#### 【0078】

本発明によればまた、F 1 t 3 の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

#### 【0079】

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

#### 【0080】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

#### 【0081】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

## 【0082】

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

## 【0083】

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

## 【0084】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5-50重量%、好ましくは、1-20重量%である。

## 【0085】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、好ましくは、1-100mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

## 【0086】

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

## 【0087】

## 【実施例】

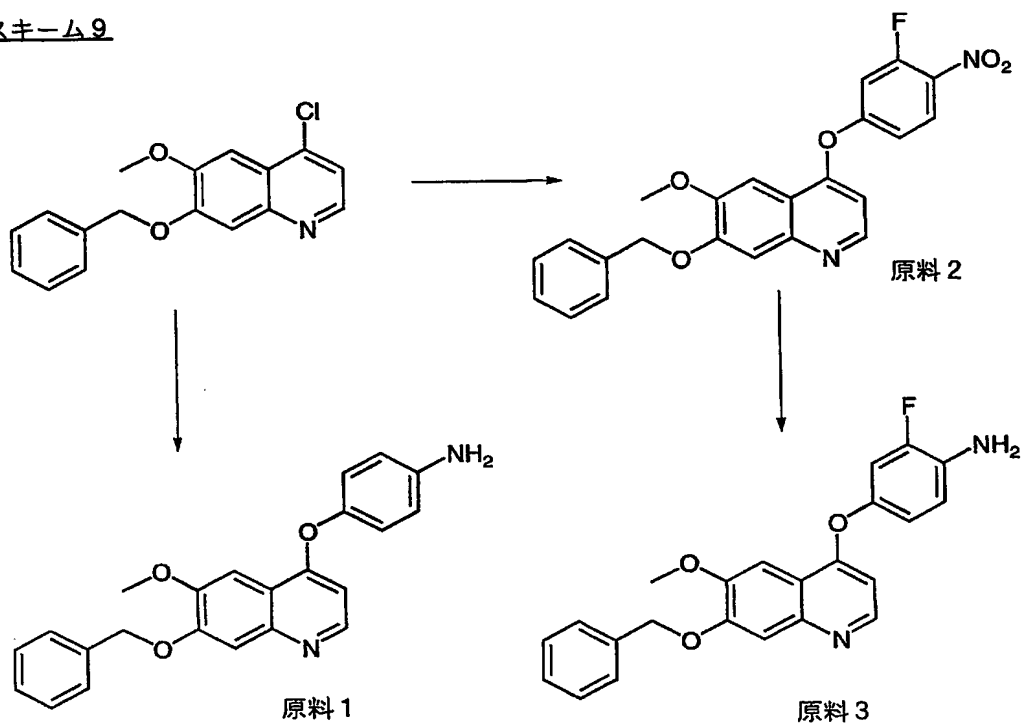
以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。化合物1-77を合成するために必要な原料の合成については、WO97/17329、WO98/47873、WO00/43366、および特開平1

1-158149号の記載に従って製造した。これらの公報に記載されていない原料については以下に製造例として示す。

【0088】

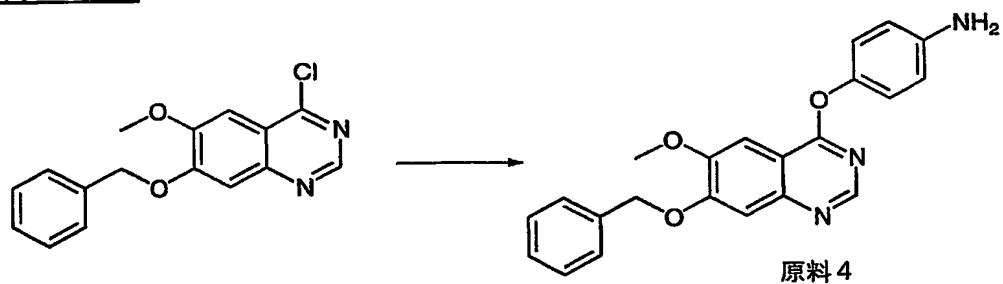
【化14】

スキーム9

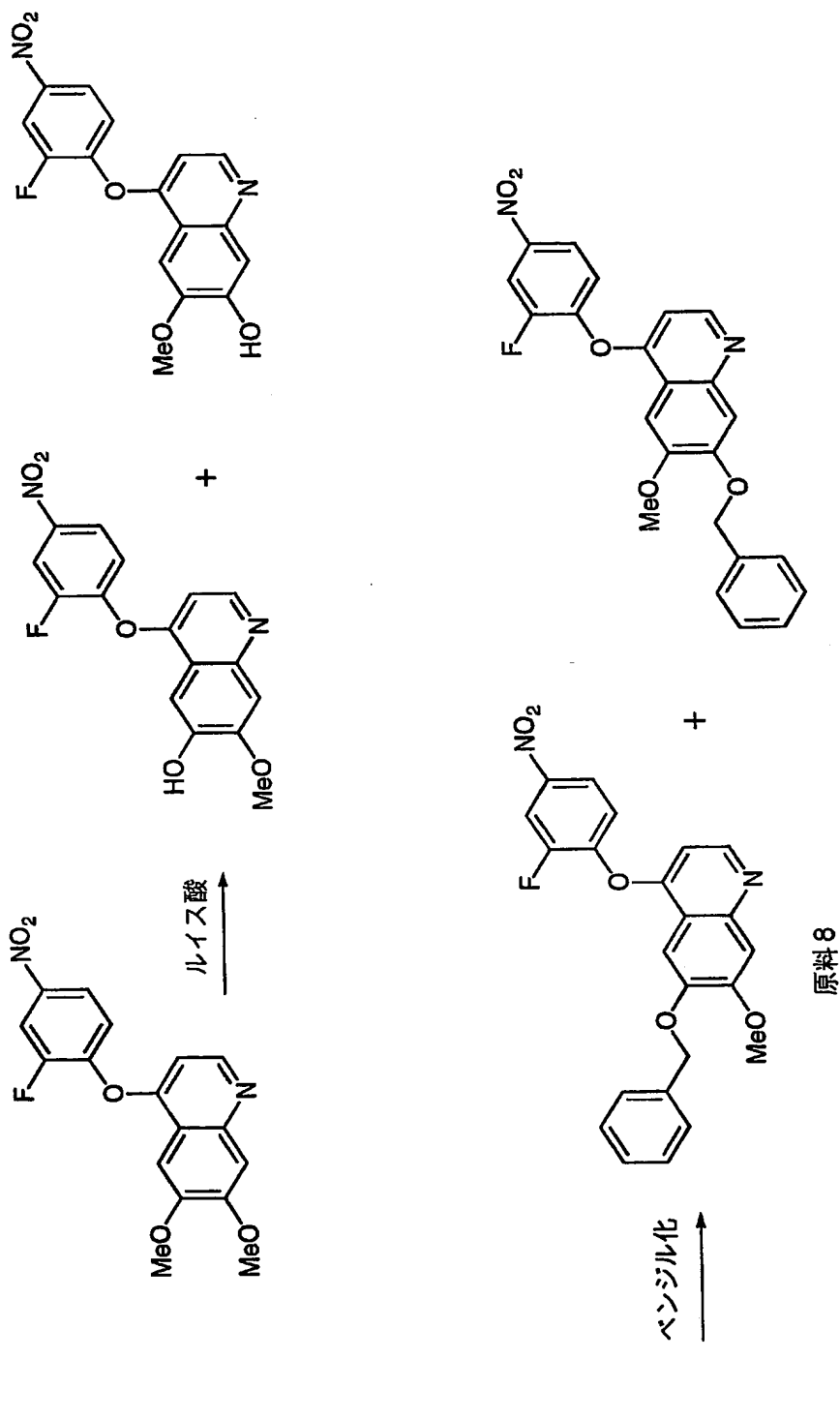


【化15】

スキーム10



【化16】



原料 5、6、および 7 の合成スキームはスキーム 6 に示される通りである。

【0089】

製造例 1 (原料 1)

4-アミノフェノール (12.21 g)、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、21.07 g) を N, N-ジメチルアセトアミド (140 ml) に溶解し室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (21.00 g)、N, N-ジメチルアセトアミド (210 ml) を加え120℃で22時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を300 ml 加え室温で4時間攪拌した。沈殿を濾過、乾燥し、目的の化合物を24.90 g、収率96%で得た。

#### 【0090】

##### 製造例2 (原料2)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (9.00 g)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.66 g) をクロロベンゼン (60 ml) に加え120℃で21時間攪拌した。反応液にクロロホルム (100 ml)、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム2.4 gを水100 mlに溶解) を加え室温で一晩攪拌した。有機層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをヘキサン/酢酸エチル (1/1) で洗浄、濾過、乾燥し目的とする化合物を10.39 g、収率82%で得た。

#### 【0091】

##### 製造例3 (原料3)

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン (4.11 g)、塩化アンモニウム (2.62 g)、および亜鉛 (12.80 g) をメタノール (80 ml) に加え、100℃で3時間攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮した。得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温で一晩攪拌した。溶液にクロロホルムを加え抽出操作を行い、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し目的とする化合物を1.80 g、収率47%で得た。

#### 【0092】

##### 製造例4 (原料4)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン(500mg)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(230mg)をエチルメチルケトン(20ml)に加えた(溶液A)。4-アミノフェノール(270mg)、水酸化ナトリウム(99mg)を水(10ml)に加えた(溶液B)。溶液Aと溶液Bを混合し2時間加熱還流した。減圧下エチルメチルケトンを留去し、クルードをクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を定量的に得た。

### 【0093】

製造例5：2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン(原料5)の製造

3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン(20.1g)をN, N-ジメチルホルムアミド(320ml)に溶解し、炭酸リチウム(24.4g)およびヨウ化メチル(20.5ml)を加え、55℃で一晩攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩酸水溶液を加え酸性にした。クロロホルムを加え、2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。生成した固体をN, N-ジメチルホルムアミド(200ml)に溶解し、炭酸カリウム(21.8g)、テトラブチルアンモニウムヨーダイド(4.8g)およびベンジルブロミド(18.9ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体を酢酸(95ml)に溶解し、氷冷下発煙硝酸(13.6ml)を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。クロロホルムを加え生成した固体を溶解した。反応液をクロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体にエタノールを加え、100℃に加熱し溶解した。水(20ml)、アンモニウムクロリド(21.1g)および亜鉛粉末(112g)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を熱いうちにろ過し、クロロホルム-メタノール混合液で洗浄した。母液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび

10%水酸化ナトリウムを加え激しく攪拌した後、不溶物をろ過した。母液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13.1g、収率37% (4工程) で得た。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 2.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H)

製造例6: 6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン (原料6) の製造

2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン (13.1g)、テトラヒドロフラン (無水) 200ml、ナトリウムメトキシド (13.1g) を加え、室温で30分間攪拌した。ギ酸エチルエステル (19.4ml) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。水を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。10%塩酸水を加え、液性を弱酸性にして、クロロホルムを加え、抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11.5g、収率85%で得た。

【0095】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3.97 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H)

製造例7: 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (原料7) の製造

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン (2.4g)、ジイソプロピルアミン (7.4ml)、オキシ塩化リン (2.0ml) を加え、110℃で1時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、クロロホルム、氷水を加えた。28%アンモニア水を加え、液性を弱アルカリ性にして、クロロホルム抽出し、飽和食塩



水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1.6 g、収率 63% で得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  4.04 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.32–7.44 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.51–7.55 (m, 2H), 8.57 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 300 ( $M+1$ )

製造例 8 : 4-[(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (原料 8) の製造

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (4.3 g) をクロロホルム (200 ml) に溶解し、塩化アルミニウム (10 g) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒溜去後注意深く水 (200 ml) を加え、析出する粗結晶 (6.5 g) をろ取した。この粗結晶をジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (9.0 g) および塩化ベンジル (4.5 g) を加え、5 時間室温にて攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を溜去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 $n$ -ヘキサン：酢酸エチル (1:4) 画分より表題の化合物を 1.4 g、収率 27% の収率で得た。

【0097】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 4.04 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.57 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 7.15–7.47 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.13–8.16 (m, 1H), 8.57 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H)

製造例 9 : N-(2-ヒドロキシエチル)-2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの製造

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (2.78 g) を無水クロロホルム (80 ml) に溶解し、トリエチルアミン (10.1 g) を加え、続いて無水クロロホルム (5 ml) に溶解したクロログリオキシリックアシッドエチルエステル (5.40 g) を 0℃ にて加え、室温にて 20 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (4:1) の混合溶媒にて溶出し、N-(グリオキシリックエチルエステル)-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンを 4.50 g、収率 94% の収率で得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.85 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H), 1.46 (s, 12H), 1.67 (s, 3H), 4.25 (q,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H)

N-(グリオキシリックエチルエステル)-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (4.50 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、0℃ にて水素化アルミニウムリチウム (2.14 g) を加えた後、1 時間加熱還流した。硫酸ナトリウム・10 水和物にて過剰の試薬を壊し、セライトにてろ過した。得られるろ過液を減圧下で濃縮し、表題の化合物を 3.40 g、収率 100% で得た。

【0099】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.02 (s, 12H), 1.41-1.65 (m, 6H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.95 (br s, 1H), 3.41-3.45 (m, 2H)

化合物 1 : 1-[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3, 3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

4-[ (6, 7-ジメトキシキノリル) オキシ] アニリン (出発原料 A) (2 g) をクロロホルム (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を添加した。トリホスゲン (1 g) のクロロホルム (4 ml) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。3, 3-ジメチルブチルアミン (出発原料 B) (750 m

g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水およびクロロホルムを加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレアを1.70 g、収率59%で得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.93 (s, 9H), 1.42-1.46 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03 (br, 1H), 6.44 (d,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 424 ( $M^++1$ )

1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレアにメタノール20 ml、クロロホルム2 mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75 g、収率91%で得た。

【0101】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.92 (s, 9H), 1.45-1.49 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.98 (br, 1H), 6.48 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 424 ( $M^++1$ )

化合物 41: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-}

イルオキシ]ーフェニル]ーウレア塩酸塩

4-[(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(出発原料A)(3.0 g)を無水クロロホルム(100 ml)に溶解し、トリエチルアミン(3.9 g)を加え、続いて無水クロロホルム(5 ml)に溶解したトリフォスゲン(2.3 g)を加え、室温にて30分攪拌した。次いで無水クロロホルム(5 ml)に溶解した3,3-ジメチルブチルアミン(出発原料B)(1.6 g)を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、攪拌した後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:メタノール(98:2)画分より1-[4-([7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレアを3.9 g、収率97%の収率で得た。

## 【0102】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.93 (s, 9H), 1.43-1.47 (m, 2H) 3.26-3.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.45 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (t,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

上記で得られた1-[4-([7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレア(11 g)にトリフルオロ酢酸(20 ml)およびメタンスルホン酸(1 ml)に懸濁し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、得られる残留物に水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液にて溶液をほぼpH7とし、得られる沈殿物をろ取し、1-(3,3-ジメチルブチル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]ーウレアを得た。次に、得られた1-(3,3-ジメチルブチル)-3

ー [2-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア (103 mg)、炭酸カリウム (166 mg)、4-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (出発原料C) (69 mg) に、N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加え、75-80℃で16時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレアを47.7 mg、収率37%で得た。

#### 【0103】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 2.72 (br, 4H), 3.02 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.78-3.81 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.40 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 5.16 (br, 1H), 6.51 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J=2.7, 11.2$  Hz, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 541 ( $M^+ + 1$ )

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア (42.7 mg) をクロロホルム (1 ml) メタノール (1 ml) に溶かし、塩化水素メタノールを加え、エバポレーターで濃縮しポンプで減圧乾燥し、表題の化合物 (48.9 mg) を得た。

#### 【0104】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.

7.1-3.80 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 5H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.94 (br, 2H), 6.84 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 563 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

化合物 43: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

化合物 41 と同様にして、4-[ (7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (出発原料 A) と 3,3-ジメチルブチルアミン (出発原料 B) とから合成した 1-[4-( [7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル) ウレア] を脱ベンジル化して得られた 7-ヒドロキシウレア体の粗精製物をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (18 g)、1-ブロモ-2-クロロエタン (出発原料 C) (11 g) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物を n-ヘキサン: 酢酸エチル (2:1) の混合溶媒にて洗浄後ろ取り、1-{4-[7-(2-クロロエトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-(3,3-ジメチルブチル) ウレアを、7.7 g、収率 74% の収率で得た。

#### 【0105】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0.94 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.41-4.45 (m, 2H), 4.79-4.81 (m, 1H), 6.47 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.10 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.

47 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H)

上記で得られた1- {4- [7- (2-クロロエトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) ウレア (1.98 g)、炭酸カリウム (2.82 g)、ピペリジン (出発原料D) (2.02 ml) に、N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、70-75℃で17時間攪拌した。ピペリジン (出発原料D) (0.8 ml) を追加した。さらに70-75℃で23時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するアルミナ (グレードIII) クロマトグラフィーにより精製し、1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレアを1.69 g、収率78%で得た。

【0106】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.95 (s, 9H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.62-1.70 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 4H), 2.92 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.32 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 6.48 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H), 8.43 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 539 ( $M+1$ )

1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレアにメタノール20 ml、クロロホルム2 mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75 g、収率91%で得た。

【0107】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.93 (s, 9H), 1.

4.6-1.52 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.13-2.27 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.87-4.94 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.56 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 539 ( $M+1$ )

化合物 50: 1- {2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-2-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

2-ピペリジンエタノール (出発原料A) (1.93 g, 15 mmol) およびトリエチルアミン (5 ml) をクロロホルム (25 ml) に溶解した。ジ tert-ブチルジカーボナート (3.3 g, 15 mmol) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、これを混合溶液に添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を溜去し、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮した。ここで得られた化合物 (1.5 g)、トリフェニルホスフィン (1.5 g, 5.7 mmol) および 1- {2-クロロ-4- [7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア (出発原料B) (1.12 g, 2.5 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、0℃に冷却した。40% ジエチルアゾジカルボキシレート (8 ml) を添加し、室温に戻し3日間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィを用いて、クロロホルム/メタノール (15/1) で展開し、tert-ブチル 2- [ ( {4- [3-クロロ-4- ( { [ (3, 3-ジメチル-ブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) フェノキシ] -6-メトキシ-7-キノリル} オキシ) メチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを得た。次に、tert-ブチル 2- [ ( {4- [3-クロロ-4- ( { [ (3, 3-ジメチル-ブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) フェノキシ] -6-メトキシ-7-キノリル} オキ



シ) メチル] -1-ピペリジンカルボキシレートに25%トリフルオロメチル酢酸を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、クロロホルム/メタノールで展開し表題の化合物を得た。収率50%、694mg。

#### 【0108】

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 556 ( $M^+ + 1$ )

化合物 61 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(2-フルオロ-4-  
6-メトキシ-7-[2-(2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-1-  
イル)-エトキシ]-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル)-ウレア

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリノール (450mg) (出発原料A) および製造例9で製造したN-(2-ヒドロキシエチル)-2,2,6,6-テトラヒドロピペリジン (500mg) (出発原料B) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、これにトリフェニルフォスフィン (1.80g) を加え、10分間室温にて攪拌した。これにジエチルアゾカルボキシレート (40%トルエン溶液、3.2ml) を加え、室温にて20時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール:酢酸エチル (1:99) の混合溶媒にて溶出し、4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシ-7-[2-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジノ) エトキシ] キノリンを315mg、収率49%で得た。

#### 【0109】

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシ-7-[2-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジノ) エトキシ] キノリン (315mg) をメタノール (30ml) に溶解し、これに塩化アンモニウム (170mg) および亜鉛 (820mg) を加えた後、5時間加熱還流した。セライトにてろ過したのち、得られるろ過液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、n-

ヘキサン：酢酸エチル（3：1）の混合溶媒にて溶出し2-フルオロ-4-（{6-メトキシ-7-[2-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ]-4-キノリル} オキシ）アニリンを63mg、収率21%で得た。

【0110】

2-フルオロ-4-（{6-メトキシ-7-[2-（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ]-4-キノリル} オキシ）アニリン（63mg）を無水クロロホルム（15ml）に溶解し、これにトリエチルアミン（68mg）およびトリフォスゲン（40mg）を加えた後、室温にて30分攪拌した。これに3, 3-ジメチルブチルアミン（41mg）（出発原料C）を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理した後クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られる残留物を中性アルミナ（グレードIII）クロマトグラフィーにて精製し、メタノール：クロロホルム（0.5：99.5）の混合溶媒にて溶出し表題の化合物70mg、収率90%で得た。

【0111】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.88 (s, 9H), 1.12 (s, 12H), 1.32-1.52 (m, 8H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.17 (m, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.39 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.77-6.93 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.11 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.41 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

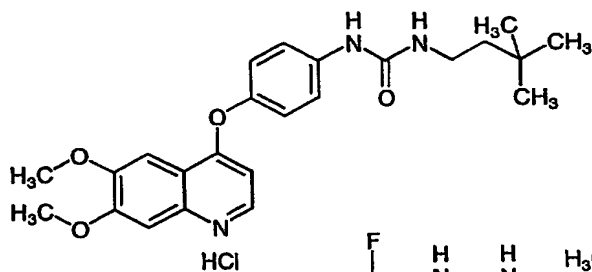
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 595 ( $M^++1$ )

化合物1、化合物41、化合物43、化合物50、および化合物61の化学構造は下記に示される通りである。

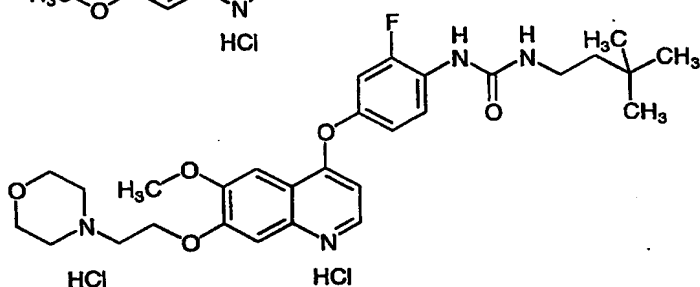
【0112】

【化 1 7】

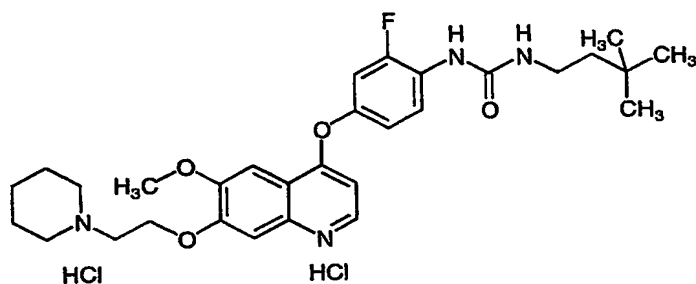
化合物1



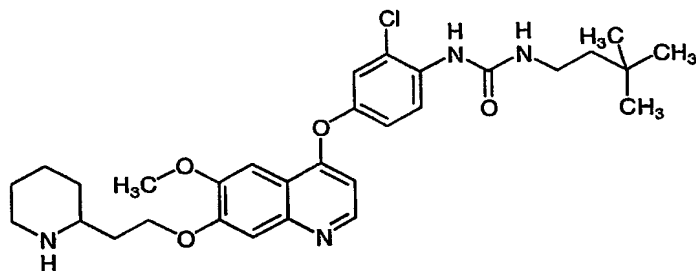
化合物41



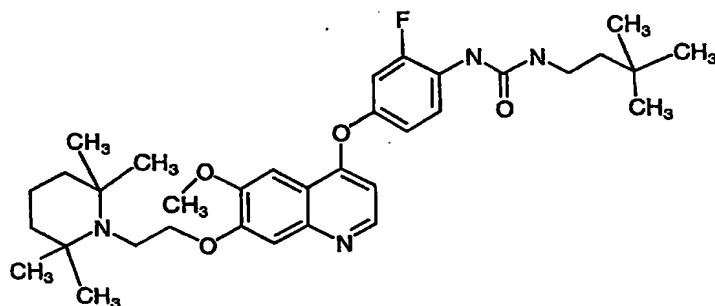
**化合物43**



化合物50



**化合物61**



下記化合物を、上記化合物の合成例に従って合成した。

**【 0 1 1 3 】**

化合物番号

化合物名

2

1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -

- 2-メチルフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 3 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 3-メチルフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 4 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-メトキシフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 5 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 3-メトキシフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 6 1 - [3, 5-ジクロロ-4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 7 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 8 1 - [3-クロロ-4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア
- 9 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア塩酸塩
- 10 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 3-フルオロフェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア塩酸塩
- 11 1 - [2-クロロ-4 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3-ジメチルブチル) - ウレア

- 1 2 1- [3-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) -ウレア塩酸塩
- 1 3 1- [3-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3, 5-トリメチル-シクロヘキシル) -ウレア
- 1 4 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロ-フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) -ウレア
- 1 5 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロ-フェニル] -3- (3, 3, 5-トリメチル-シクロヘキシル) -ウレア
- 1 6 1- (2-シクロヘキシル-エチル) -3- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロ-フェニル] -ウレア
- 1 7 1- [3-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (2-シクロヘキシル-エチル) -ウレア
- 1 8 1- (2-シクロペンチル-エチル) -3- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロ-フェニル] -ウレア
- 1 9 1-ブチル 3- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -ウレア
- 2 0 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-イソプロピル-ウレア
- 2 1 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-プロピル-ウレア
- 2 2 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-ヘキシル-ウレア

- 23 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-ペンチル-ウレア
- 24 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3-メトキシ-プロピル)-ウレア
- 25 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ウレア
- 26 1-シクロヘキシル-3-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア
- 27 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-ウレア
- 28 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-エチル-ウレア
- 29 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3-メチル-ブチル)-ウレア
- 30 1-シクロヘキシルメチル-3-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア
- 31 1-(2-シクロヘキシル-エチル)-3-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア
- 32 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(2, 2-ジメチル-プロピル)-ウレア
- 33 1-(3-シクロヘキシル-プロピル)-3-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア
- 34 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(4-メチル-ペンチル)-ウレア
- 35 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(4, 4-ジメチル-ペンチル)-ウレア
- 36 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 37 1-[2-ニトロ-4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イ

ルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

- 39 1 - [4 - (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - 3 - (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 40 1 - {4 - [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア塩酸塩
- 42 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 44 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {3-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - ウレア
- 45 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7- (3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 46 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7- (3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 47 1 - {2-クロロ-4 - [7- (3-ジエチルアミノ-プロポキシ) - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 48 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア
- 49 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-4-イル-エトキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

- 51 1-(2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[2-(4-メチル  
-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-キノリン-4-イルオキ  
シ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 52 1-(2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル  
-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオ  
キシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 53 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(3  
,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メト  
キシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア
- 54 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[3-(3  
,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メ  
トキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア
- 55 1-(3,3-ジメチル-シクロヘキシル)-3-{3-フルオロ  
-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキ  
シ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア
- 56 1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン  
-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル  
}-3-(3,3,5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア
- 57 1-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン  
-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル  
}-3-(3,3,5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア
- 58 1-(2-シクロヘキシル-エチル)-3-{3-フルオロ-4-  
[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-  
キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア
- 59 1-(2-シクロペンチル-エチル)-3-{3-フルオロ-4-  
[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-  
キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア
- 60 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(2  
,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メト



- キシ-キノリン-4-イルオキシ} -2-フルオロフェニル) -  
ウレア
- 62 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- (4- {7- [2- (2  
, 6-ジメチルピペリジン-1-イル) -エトキシ] -6-メト  
キシ-キノリン-4-イルオキシ} -3-フルオロフェニル) -  
ウレア
- 63 1- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン  
-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル  
} -3- (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル) -ウレア
- 64 1- (2-シクロヘキシル-エチル) -3- {2-フルオロ-4-  
[6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -  
キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 65 1- (2-シクロペンチル-エチル) -3- {2-フルオロ-4-  
[6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -  
キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 66 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- {4- [6-メトキシ-  
7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イ  
ルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 67 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-  
メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノ  
リン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 68 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- {4- [7-メトキシ-  
6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イ  
ルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 69 1- (3, 3-ジメチルシクロヘキシル) -3- {2-フルオロ  
-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキ  
シ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 70 1- (3-クロロ-4- {7- [2- (2, 6-ジメチルモルホ  
リン-4-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イ

ルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレ  
ア

- 71 1-(2-シクロヘプチル-エチル)-3-(4-{7-[2-(  
2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-メ  
トキシ-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロ-フェニル)  
-ウレア
- 72 1-(2-シクロヘキシル-エチル)-3-{2-フルオロ-4-  
[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-  
キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア
- 73 1-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン  
-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル  
}-3-(3-メチルブチル)-ウレア
- 74 1-{4-[7-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-6-メ  
トキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-クロロ-フェニル}-  
3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア
- 75 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(4-{6-メトキシ-  
7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]  
-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア塩酸塩
- 76 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-{  
6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)  
-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレ  
ア
- 77 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-4-{6  
-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-  
プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

これらの化合物の化学構造、出発原料、合成方法、および物質を特定するデー  
タを下記に示す。合成方法の欄に記載の数字は、記載された化合物番号の合成例  
に従って化合物が合成されたことを示す。

【0114】

## 【化18】

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
2				1	438[M+1]
3				1	438[M+1]
4				1	454[M+1]
5				1	454[M+1]
6				1	492[M+1]
7				1	452[M+1]
8				1	458[M+1]
9				1	

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
10	 ClH			1	
11	 ClH			1	458[M+1]
12	 ClH			1	482[M-1] 484[M+1]
13	 ClH			1	496[M-1] 498[M+1]
14	 ClH			1	468[M+1] 466[M-1]
15	 ClH			1	482[M+1] 480[M-1]
16	 ClH			1	468[M+1]
17	 ClH			1	484[M+1]

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
18				1	454[M+1]
19				1	396[M+1]
20				1	382[M+1]
21				1	382[M+1]
22				1	424[M+1]
23				1	410[M+1]
24				1	412[M+1]
25				1	411[M+1]

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
26				1	422[M+1]
27			MeNH2 塩酸塩	1	354[M+1]
28			EtNH2 塩酸塩	1	368[M+1]
29				1	410[M+1]
30				1	436[M+1]
31				1	450[M+1]
32				1	410[M+1]
33				1	464[M+1]

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
34				1	424[M+1]
35				1	438[M+1]
36				1	425[M+1]
37				1	469[M+1]
39				1	440[M+1]

## 【化19】

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
40						43	521[M+1]
42						43	555[M+1]
44						43	539[M+1]
45						43	555[M+1]
46						43	569[M+1]
47						43	557[M+1]



化合物 番号	化 合 物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
48						43	541[M+1]
49						50	555[M+1]
51						43	
52						43	583[M+1]
53						43	547[M+1] 549[M+1]
54						43	563[M+1]

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
55						43	565[M+1]
56						43	579[M+1]
57						43	579[M+1]
58						43	565[M+1]
59						43	551[M+1]
60						61	567[M+1]

化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
62						61	567[M+1]
63						61	555[M+1]
64						43	565[M+1]
65						43	551[M+1]
66						41	523[M+1]
67						41	541[M+1]

化合物 番号	化 合 物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
68						41	523[M+1]
69						41	565[M+1]
70						43	607[M+Na]
71						43	609[M+1]
72						41	567[M+1]
73						41	527[M+1]

化合物 番号	化 合 物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成 方法	質量分析
74						43	569[M+1]
75						43	550[M+1]
76						43	568[M+1]
77						43	584[M+1]

化合物 9 : 1-「4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル」-3-(3, 3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.96 (s, 9H), 1.45–1.51 (m, 2H), 3.28–3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.74 (t,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.48–6.53 (m, 2H), 6.92–7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.17 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.50 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

化合物10: 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.92 (s, 9H), 1.41–1.45 (m, 2H), 3.26–3.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.36 (br, 1H), 6.39 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.07–7.13 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49–7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 8.44 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

化合物11: 1-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.95 (s, 9H), 1.45–1.50 (m, 2H), 3.27–3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.61 (br, 1H), 6.48 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (dd,  $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (br, 1H), 7.18 (d,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 458 ( $M^++1$ )

化合物12: 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-ウレア

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.80–2.00 (m, 8H), 3.68–3.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00 (d,  $J=$

7. 6 Hz、1H)、6. 22 (d、J=5. 4 Hz、1H)、7. 05 (d、J=8. 8 Hz、1H)、7. 23 (dd、J=2. 4、8. 8 Hz、1H)、7. 34 (s、1H)、7. 38 (s、1H)、7. 53 (s、1H)、7. 57 (d、J=2. 7 Hz、1H)、8. 37 (d、J=5. 4 Hz、1H)

ESI-MS: m/z=484 (M+1)、482 (M-1)

化合物13: 1-[3-クロロ-4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル)-ウレア

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0. 89 (d、J=6. 6 Hz、3H)、0. 93 (s、3H)、0. 97 (s、3H)、0. 53-2. 20 (m、7H)、3. 80-3. 92 (m、1H)、4. 04 (s、3H)、4. 05 (s、3H)、4. 86 (d、J=8. 1 Hz、1H)、6. 30 (d、J=5. 4 Hz、1H)、7. 11 (s、1H)、7. 13 (d、J=8. 8 Hz、1H)、7. 30 (dd、J=2. 4、8. 8 Hz、1H)、7. 41 (s、1H)、7. 60 (s、1H)、7. 64 (d、J=2. 7 Hz、1H)、8. 45 (d、J=5. 4 Hz、1H)

ESI-MS: m/z=498 (M+1)、496 (M-1)

化合物14: 1-[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3, 3-ジメチルシクロヘキシル)-ウレア

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0. 84 (s、3H)、0. 88 (s、3H)、0. 78-2. 20 (m、8H)、3. 64-3. 82 (m、1H)、3. 96 (s、3H)、3. 97 (s、3H)、5. 10 (d、J=7. 8 Hz、1H)、6. 32 (d、J=5. 4 Hz、1H)、6. 98-7. 08 (m、2H)、7. 33 (s、1H)、7. 43 (dd、J=2. 1、12. 6 Hz、1H)、7. 51 (s、1H)、7. 61 (s、1H)、8. 38 (d、J=5. 4 Hz、1H)

ESI-MS: m/z=468 (M+1)、466 (M-1)

化合物15: 1-[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-

3-フルオロフェニル}-3-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-  
ウレア

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.85 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H), 0.89 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.52-2.20 (m, 7H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.06 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.37 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J=2.4, 12.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

ESI-MS:  $m/z=482$  ( $M+1$ ),  $480$  ( $M-1$ )

化合物 40: 1-{4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.48-2.02 (m, 8H), 3.19 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.70 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 521 ( $M^++1$ )

化合物 42: 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.42-1.54 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.93 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.34 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.74 (s, 1H), 6.47 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=2$



. 7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1 Hz, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 555 (M<sup>+</sup>+1)

化合物44: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.93 (s, 9H), 1.41-1.51 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 4H), 2.96 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 5.21-5.26 (m, 1H), 6.36 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 539 (M+1)

化合物51: 1-(2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0.94 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.23-1.26 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.95 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.01-3.04 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.32 (t, J=6.1 Hz, 2H), 5.09 (t, J=5.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H)

化合物53: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(4-{7-[2-(3

5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.90 (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 6H), 0.95 (s, 9H), 0.94-1.10 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 3H), 3.04-3.16 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.39-4.45 (m, 2H), 4.93 (br, 1H), 6.39 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (br, 1H), 7.05 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 549 ( $M+1$ ), 547 ( $M-1$ )

化合物60: 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロ-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.92 (s, 9H), 1.18 (d,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.19-1.75 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 2H), 3.17-3.31 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.16-4.19 (m, 2H), 5.07-5.09 (m, 1H), 6.44 (d,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.18 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (d,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 567 ( $M^++1$ )

化合物62: 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-3-フルオロ-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.90 (s, 9H), 1.17 (d,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.27-1.67 (m, 8H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.

1.5-5.18 (m, 1H), 6.36 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H), 8.42 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 567 ( $M^++1$ )

化合物 66: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-[4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 0.85 (s, 9H), 1.32-1.38 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.23-4.26 (m, 2H), 5.36-5.38 (m, 1H), 6.34 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 8.36 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 523 ( $M^++1$ )

化合物 68: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-[4-[7-メトキシ-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.94 (s, 9H), 1.43-1.48 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 4H), 2.96 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.44 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.08 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 523 ( $M+1$ )

化合物69: 1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95-1.12 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 4H), 2.95 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.70-3.88 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.33 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.94 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J=2.6, 11.5\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.20 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 565 ( $M-1$ )

化合物70: 1-(3-クロロ-4-{7-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 0.95 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.33 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (br, 1H), 6.30 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (br, 1H), 7.14 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J=2.7, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 607 ( $M+\text{Na}^+$ )

化合物76: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-{

6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ  
]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.84 (br, 4H), 2.01-2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.48-2.70 (m, 6H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.25 (t,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 6.48 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.17 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 568 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

化合物77: 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78 (br, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.72 (m, 6H), 3.26-3.35 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.77-4.85 (m, 1H), 6.30 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 584 ( $M$ )<sup>+</sup>

薬理試験例1: ELISA法を用いるFLT3自己リン酸化阻害活性の測定

ヒト白血病細胞であるMV4-11 (ATCC number: CRL-9591) を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むIMDM 培地 (SIGMA社より購入) で50~90%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を0.1%ウシ胎仔血清を含むIMDM培地で96ウェルマルチスクリーンプレートに $5.0 \times 10^5$ 個/wellとなるよう

に播種し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して 37℃で 1 時間培養した。培地を除去しリン酸緩衝生理食塩水で Wash 後、可溶化緩衝液 (20 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10% グリセロール、5 mM オルトバナジル酸ナトリウム、5 mM エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウム、2 mM  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) を 60  $\mu\text{l}$  添加し、4℃で 2 時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

#### 【0115】

ELISA 用マイクロプレート (Maxisorp; NUNC 社より購入) に 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の抗phospho-tyrosine抗体 (PY20; Transduction Laboratories 社より購入) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) を 50  $\mu\text{l}$  加えて、4℃で 1 晩静置し固相化した。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を 250  $\mu\text{l}$  添加し室温で 3 時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し 4℃で 1 晩静置した。洗浄後、抗FLT3抗体 (Flt3/Flk2 (C-20) Santa Cruz Biotechnology 社より購入) を室温 2 時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギ Ig 抗体 (アマシャム社より購入) を室温 1 時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質 (住友ベークライト社より購入) を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより 450 nm の吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を 100% の FLT3 リン酸化活性、大過剰のポジティブコントロール (化合物 1、10  $\mu\text{M}$ ) を添加した場合の吸光度を 0% の FLT3 リン酸化活性として各ウェルの FLT3 リン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における FLT3 リン酸化阻害活性を求め、被験物質の FLT3 リン酸化 50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を算出した。表 1 に結果を示す。

#### 【0116】

表 1

化合物番号	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	2
3	7

6	109
8	<1
10	<1
40	93
41	308
43	216
44	200

### 薬理試験例 2: 細胞増殖抑制試験 (MV4-11)

ヒト白血病細胞であるMV4-11 (ATCC number: CRL-9591) を10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO社より購入) で96ウェル平底プレートに $3 \times 10^3$ となるように播種し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して5%炭酸ガスインキュベーター内において3日間培養した。3日後Cell Counting Kit (和光純薬工業より購入) 中のWST-1溶液を各ウェルに $10 \mu\text{l}$ 添加し呈色反応を行う。適当な発色が得られた後マイクロプレートリーダーにより測定波長450nm、参照波長650nmにて吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を100%の増殖率、細胞を播種しなかったウェルでの吸光度を0%の増殖率とし各ウェルの増殖率を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞の増殖率を求め、被験物質の細胞増殖率50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。結果は表2に示されるとおりであった。

【0117】

表2

化合物番号	MV4-11
1	<1
2	395.0
3	2.0
4	889.0
5	23.0

6	8. 0
7	558. 0
8	1. 0
9	8. 0
10	< 1
11	300. 0
12	5. 0
13	18. 0
14	2. 0
15	11. 0
16	4. 0
17	17. 0
18	1. 0
19	6. 0
20	31. 0
21	31. 0
22	4. 0
23	2. 0
24	18. 0
25	66. 0
26	12. 0
27	32. 0
28	19. 0
29	1. 0
30	4. 0
31	2. 0
32	201. 0
33	8. 0
34	< 1



3 5	< 1
3 6	< 1
3 7	4 7. 0
3 9	< 1
4 0	1. 0
4 1	2 5. 0
4 2	2 3 5. 0
4 3	1 2. 0
4 4	2. 0
4 5	1 1 8. 0
4 6	1 4 5. 0
4 7	5 1. 0
3 8	2 1 7. 0
4 9	2 0 7. 0
5 0	2 2 4. 0
5 1	2 1 1. 0
5 2	1 8 4. 0
5 3	4. 0
5 4	3. 0
5 5	6. 0
5 6	1 4. 0
5 7	1 9. 0
5 8	4. 0
5 9	2. 0
6 0	3 3. 0
6 1	5 7. 0
6 2	4. 0
6 3	1 0. 0
6 4	1 3. 0

6 5	4 . 0
6 6	< 1
6 7	2 . 0
6 8	< 1
6 9	2 . 0
7 0	2 . 0
7 1	1 5 . 0
7 2	3 . 0
7 3	6 . 0
7 4	2 5 5 . 0
7 5	< 1

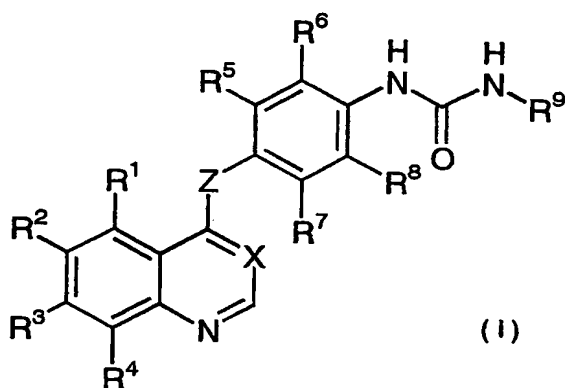
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 FMS様チロシンキナーゼ3 (F1t3) の自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療に有効な化合物および医薬の提供。

【解決手段】 F1t3の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物。

【化1】



(I)

(XはCH、Nを表し、ZはO、Sを表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はH、OH、置換可能なアルコキシを表し、R<sup>4</sup>はHを表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はH、Hal、アルキル等を表し、R<sup>9</sup>はt-ブチル等により置換されたアルキル等を表す)

【選択図】 なし

特願 2002-314670

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000253503]

1. 変更年月日

1995年 6月14日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区新川二丁目10番1号

氏 名

麒麟麦酒株式会社